

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Oktober 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/083640 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 209/52**,  
A61K 31/403, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02729

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. März 2002 (13.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 18 551.0 14. April 2001 (14.04.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

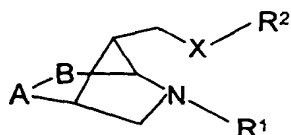
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Mühlthalstrasse 50, 64297 Darmstadt (DE).  
**LEIBROCK, Joachim** [DE/DE]; Mühlstrasse 91A, 64319 Pfungstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(54) Title: NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: NIKOTINISCHE ACETYLCHOLINREZEPTOR LIGANDEN



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein A-B, X, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings as cited in Claim No. 1, are ligands of the nicotinic acetylcholine receptor and are suited for the prophylaxis or treatment of schizophrenia, depression, anxiety attacks, dementia, Alzheimer's disease, Lewy bodies dementia, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Tourette's syndrome, learning and memory disorders, old-age dysmnnesia, for alleviating withdrawal symptoms related to nicotine dependency, and for treating cerebrovascular accident or damage to the brain caused by toxic compounds.

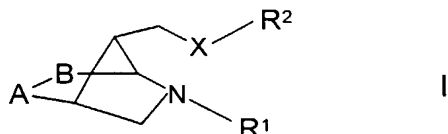
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin A-B, X, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind Liganden des nikotinischen Acetylcholinrezeptors und eignen sich zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

WO 02/083640 A1

## Nikotinische Acetylcholinrezeptor Liganden

Die Erfindung betrifft (2-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methyl- und (2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)methyl-Derivate der Formel I

5



worin

10	A-B	eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,
	X	O, NR <sup>3</sup> oder S,
	R <sup>1</sup>	Wasserstoff, A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R <sup>4</sup> , SO <sub>2</sub> -R <sup>4</sup> , C(S)N(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> oder COOR <sup>4</sup> ,
	R <sup>2</sup>	A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R <sup>4</sup> , SO <sub>2</sub> -R <sup>5</sup> , C(S)N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> oder COOR <sup>4</sup> ,
15	R <sup>3</sup> bis R <sup>5</sup>	jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, A, Cycloalkyl, Ar oder Arylalkyl,
	R <sup>6</sup>	Wasserstoff oder A,
	A	lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen,
20	Ar	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR <sup>6</sup> , N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>6</sup> , CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>6</sup> COR <sup>6</sup> , NR <sup>6</sup> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>6</sup> , SO <sub>2</sub> NR <sup>6</sup> , S(O) <sub>m</sub> A oder Het <sup>1</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	Arylalkyl	Arylalkyl mit 7-14 C-Atomen,
	Cycloalkyl	Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,
25	Hal	F, Cl, Br oder I,
	Het	einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -[C(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> -Ar,
30		

-[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>,  
CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>  
oder S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein  
kann,

5        Het<sup>1</sup>        3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl oder 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-  
                              isoindol-2-yl,  
          m        1 oder 2,  
          o        0, 1, 2, 3 oder 4  
          bedeutet,  
10        sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate.

Ähnliche Verbindungen sind bekannt aus WO 92/05172.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen sind nikotinische Acetylcholinrezeptor Liganden.

25 Von der gut charakterisierten Klasse der Acetylcholinrezeptoren werden einige Mitglieder für bestimmte Krankheitsbilder des zentralen Nervensystems verantwortlich gemacht. Bekannte Wirkstoffe, die mit der Klasse der Acetylcholinrezeptoren wechselwirken können, sind beispielsweise Pilocarpin, Nicotin, Lobelin und Epibatidin.

Diese nikotinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich in zwei prinzipielle Hauptklassen unterteilen, in Abhängigkeit von den Orten, an denen sie vorkommen.

- 5        Zum einen sind dies die neuromuskulären Rezeptoren. Diese werden weiter unterteilt in  $(\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta)$  – und  $(\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta)$  – Rezeptoren. Zum anderen existieren die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die in den Ganglien gefunden werden. Bei diesen unterscheidet man zwischen den  $(\beta_2-\beta_5)$  - Rezeptoren und den  $(\alpha_2-\alpha_9)$  - Rezeptoren, siehe hierzu auch „Basic  
10        Neurochemistry“, Ed. Siegel et. al., Raven Press, New York 1993.

Die Substanzen der Formel I sind in der Lage mit jedem dieser Rezeptoren eine Wechselwirkung einzugehen. Besonders gut wechselwirken die Substanzen der Formel I mit dem nikotinischen  $\alpha_7$ -Rezeptor.

15

Ein in-vitro Nachweis der Wechselwirkung mit dem nikotinischen  $\alpha_7$ -Rezeptor kann beispielsweise analog zu J.M. Ward et al, FEBS 1990, 270, 45-48 oder D.R.E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363 erfolgen.

20

Weitere in-vitro Tests für nikotinische Rezeptoren sind in F.E. D'Amour et al, Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3rd Ed., The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al, Neuroscience 1998, 85, 1121-1133 oder B. Latli et al, J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-22234 beschrieben.

25

Krankheiten, die mit den Substanzen gemäß Formel I behandelt werden können, umfassen Schizophrenie, Depression, Angstzustände, Demenz, dabei insbesondere Morbus Alzheimer und Lewy bodies Dementia, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen,  
30        altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von

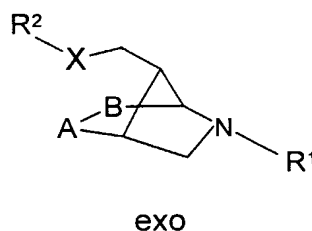
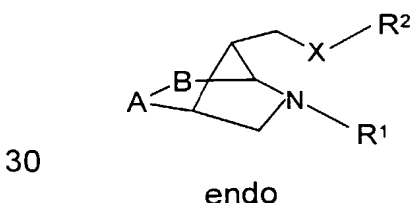
Entzugerscheinungen bei Nikotinabhängigkeit. Verbindungen der Formel I finden durch die neuroprotektive Wirkung Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

- 5 Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate eignen sich auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der  
10 Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I  
15 verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

Die Verbindungen der Formel I weisen mindestens ein asymmetrisches  
20 Kohlenstoffatom auf, das unterschiedliche Konfigurationen aufweisen kann. Sie können daher in verschiedenen optisch aktiven Formen oder auch als Racemate vorliegen. Im Falle der Verbindungen der Formel I gibt es bedingt durch das Brückenkopf-C-Atom Stereoisomere, die als endo- oder  
25 exo-Isomere bezeichnet werden. Exo-Isomere sind Verbindungen der Formel I, an denen der Substituent, d.h.  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{R}^2$ , weiter von der funktionellen Gruppe  $\text{N}-\text{R}^1$  entfernt steht.



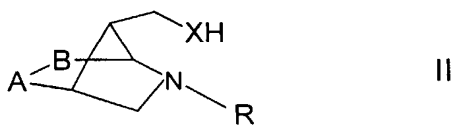
Beide Stereoisomere stehen in der Regel bei Raumtemperatur im Gleichgewicht und sind deshalb nicht einzeln isolierbar.

Die generischen Formeln I und II umfassen sowohl die exo- als auch die endo-Isomeren.

5

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

10 a) eine Verbindung der Formel II



worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

15

X O und

R A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, C(S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>4</sup> oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



20

worin

R<sup>4</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, wobei freie Amino- oder Hydroxygruppen während der Reaktion geschützt vorliegen und nach Veresterung die Schutzgruppen abgespaltet werden und

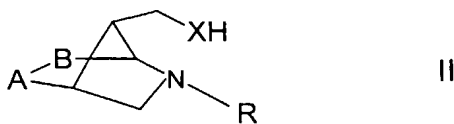
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet

25

umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest R<sup>1</sup> umwandelt, wobei R<sup>1</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder

b) eine Verbindung der Formel II

30



worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

5

X  $\text{NR}^3$ ,

$\text{R}^3$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

R A, Ar, Arylalkyl, Het,  $\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}^4$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{COOR}^4$  oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel IV

10



worin  $\text{R}^5$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

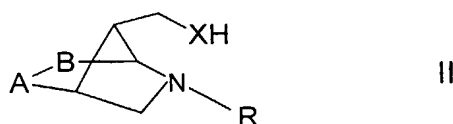
umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest  $\text{R}^1$  umwandelt,

15

wobei  $\text{R}^1$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

oder

c) eine Verbindung der Formel II



20

worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

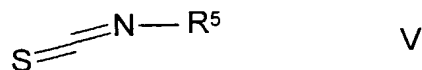
X O oder  $\text{NR}^3$ ,

$\text{R}^3$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

R A, Ar, Arylalkyl, Het,  $\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}^4$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{COOR}^4$  oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel V



worin  $\text{R}^5$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

30

umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest  $R^1$  umwandelt,  
wobei  $R^1$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
oder

- 5 d) gegebenenfalls einen der Reste R,  $R^1$  und/oder einen Substituenten der Arylgruppe in einen anderen Rest R,  $R^1$  und/oder einen Substituenten der Arylgruppe umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt und/oder eine Benzylgruppe hydriert und/oder
- 10 eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und

15 Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Ligand des nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

20

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B.  $R^5$ , A oder Hal, gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

A-B bedeutet eine Einfach- oder eine Doppelbindung, wobei die

25 Einfachbindung bevorzugt ist.

X bedeutet O,  $NR^3$  oder S, wobei  $R^3$  eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für X ist O und NH.

30



A bedeutet linear oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen und hat vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-  
 5 Methylbutyl, n-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

Besonders bevorzugt ist Alkyl Methyl.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>6</sup>,  
 10 N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>A oder Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat und R<sup>6</sup>, Het<sup>1</sup> und m eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen haben.

15 Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-  
 methylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-,  
 20 m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-  
 (Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-  
 25 Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-  
 30 5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-

Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl-  
oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2-Amino-5-bromphenyl, 2-Amino-5-  
fluorphenyl, 2-Amino-5-chlorphenyl, 2-Amino-3-methylphenyl, 2-Amino-5-  
nitrophenyl, 2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl, 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-  
1-yl-phenyl, 5-Fluor-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 5-Brom-2-  
5 (3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-  
1-yl)-5-nitrophenyl, 4-Chlor-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl,  
4,5-Dimethoxy-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-  
1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-  
10 methylphenyl, 4-Chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-  
(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-fluorphenyl, 4,5-Dimethoxy-2-(1,3-  
dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5-  
oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-,  
2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt  
15 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethyl-  
phenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluor-  
methyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder  
2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-  
phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitro-  
20 phenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-  
chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-  
Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-  
methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder  
2,4,6-Triisopropylphenyl.

25

Besonders bevorzugt ist Ar Phenyl, o-Aminophenyl, p-Methoxyphenyl, 2-  
Amino-5-bromphenyl, 2-Amino-5-fluorphenyl, 2-Amino-5-chlorphenyl, 2-  
Amino-3-methylphenyl, 2-Amino-5-nitrophenyl, 2-Amino-4,5-dimethoxy-  
phenyl, 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 5-Fluor-2-(3-Methyl-2,5-  
30 dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 5-Brom-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-

phenyl, 2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-5-nitrophenyl, 4-Chlor-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 4,5-Dimethoxy-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-methylphenyl, 4-Chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-fluorphenyl oder 4,5-Dimethoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl.

Arylalkyl mit 7 bis 14 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl, Phenylpentyl, Phenylhexyl, Phenylheptyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl oder Naphthylbutyl. Besonders bevorzugt ist Arylalkyl Benzyl.

Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

Het bedeutet einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2$ -Ar,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2$ -Cycloalkyl,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COA}$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$  oder  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, wobei A, Hal, Ar und

Cycloalkyl eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>6</sup>, o und m eine nachstehend genannte Bedeutung haben.

- 5 Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -4 oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl
- 10 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-
- 15 Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 4- oder 5-Benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisouthiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll. Die
- 20 heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-
- 30 Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-

oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-  
5 pyrimidiny, 1-, 2- oder 3- Piperaziny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl.

10 Het<sup>1</sup> bedeutet 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl oder 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl.

R<sup>1</sup> bedeutet Wasserstoff, A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, C(S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder COOR<sup>4</sup>, wobei A, Ar, Arylalkyl und Het eine der zuvor genannten Bedeutungen haben und R<sup>4</sup> eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat.  
15

R<sup>1</sup> ist vorzugsweise Wasserstoff, A oder Arylalkyl. R<sup>1</sup> ist besonders bevorzugt Arylalkyl.

20 R<sup>2</sup> bedeutet A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder COOR<sup>4</sup>, wobei A, Ar, Arylalkyl und Het eine der zuvor genannten Bedeutungen haben und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> eine der nachstehend genannten Bedeutungen haben.

R<sup>1</sup> ist vorzugsweise A, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> oder C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>.

25 Falls X O bedeutet, ist R<sup>2</sup> besonders bevorzugt C(O)-R<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat.

Falls X NH bedeutet, ist R<sup>2</sup> besonders bevorzugt C(O)-R<sup>4</sup> oder SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> eine der nachstehend genannten Bedeutungen haben.

$R^3$  bis  $R^5$  bedeuten jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, A, Cycloalkyl, Ar oder Arylalkyl, wobei A, Cycloalkyl, Ar oder Arylalkyl eine der zuvor genannte Bedeutung haben.

5  $R^3$  ist vorzugsweise Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wie zuvor beschrieben. Besonders bevorzugt ist  $R^3$  Wasserstoff.

$R^4$  ist vorzugsweise Ar oder Cycloalkyl, wie zuvor beschrieben. Besonders bevorzugt ist  $R^4$  Phenyl, o-Aminophenyl, p-Methoxyphenyl, 2-Amino-5-bromphenyl, 2-Amino-5-fluorphenyl, 2-Amino-5-chlorphenyl, 2-Amino-3-methylphenyl, 2-Amino-5-nitrophenyl, 2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl, 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 5-Fluor-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 5-Brom-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-5-nitrophenyl, 4-Chlor-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 4,5-Dimethoxy-2-(3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-methylphenyl, 4-Chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl, 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-fluorphenyl oder 4,5-Dimethoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-phenyl oder Cyclopropyl.

15  $R^5$  ist vorzugsweise Wasserstoff oder Arylalkyl. Besonders bevorzugt ist  $R^5$  Wasserstoff oder Benzyl.

$R^6$  bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wie zuvor beschrieben.  $R^6$  ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

25 R bedeutet A, Ar, Arylalkyl, Het,  $C(O)-R^4$ ,  $SO_2-R^4$ ,  $C(S)N(R^4)_2$ ,  $COOR^4$  oder eine Aminoschutzgruppe, worin A, Ar, Arylalkyl, Het und  $R^4$  eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen hat und die Aminoschutzgruppe eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat.

Insbesondere bedeutet R Benzyl, Methyl, tert-Butoxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) oder Benzoyl.

m ist 1 oder 2, besonders bevorzugt 2.

o ist 0, 1, 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 0 oder 1.

- 5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und
- 10 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia A-B eine Einfachbindung bedeutet;

- 15 in Ib X O oder NH bedeutet;

in Ic R<sup>1</sup> Wasserstoff, A, oder Arylalkyl bedeutet;

- in Id R<sup>2</sup> A oder C(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> bedeutet;

20

in Ie R<sup>2</sup> A oder C(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> und  
R<sup>4</sup> A, Ar oder Cycloalkyl bedeutet;

- in If X O,  
25 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Arylalkyl,  
R<sup>2</sup> A oder C(O)R<sup>4</sup> oder C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
R<sup>4</sup> Ar oder Cycloalkyl und  
R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Arylalkyl bedeutet;

- 30 in Ig X NH,

- $R^1$  A oder Arylalkyl,  
 $R^2$   $C(O)R^4$  oder  $SO_2-R^5$ ,  
 $R^4$  A oder Ar und  
 $R^5$  Arylalkyl bedeutet;
- 5
- in lh A-B eine Einfachbindung,  
 X O,  
 $R^1$  Wasserstoff oder Arylalkyl,  
 $R^2$  A oder  $C(O)R^4$  oder  $C(S)N(R^5)_2$ ,  
 10  $R^4$  Ar oder Cycloalkyl und  
 $R^5$  Wasserstoff oder Arylalkyl bedeutet;
- in li A-B eine Einfachbindung,  
 X NH,  
 15  $R^1$  A oder Arylalkyl,  
 $R^2$   $C(O)R^4$  oder  $SO_2-R^5$ ,  
 $R^4$  A oder Ar und  
 $R^5$  Arylalkyl bedeutet.
- 20 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen
- a) 2-Amino-5-bromo-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester,
- b) 2-Benzyl-7-methoxymethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan,
- c) Cyclopropan-carbonsäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester,
- 25 d) 5-Bromo-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester,
- e) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester,
- 30



- f) Benzoessäure(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester,  
g) N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-acetamid,  
h) N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-phenyl-methansulfonamid,  
5 i) Benzoessäure(2-methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester oder  
j) O-(2-benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)-N-benzyl-thiocarbamat.
- 10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind,  
15 und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- 20 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.
- 25 In der Verbindung der Formel III und IV ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy,  
30 Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I mit  $X = O$  und  $R^2 = C(O)-R^4$  können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin  $X = O$  bedeutet, mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

5

Die Ausgangsstoffe der Formeln II sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. (2-Benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol ist bekannt aus WO 92/05172.

10

Der Substituent R in Formel II, kann, wie zuvor beschrieben, auch eine Aminoschutzgruppe bedeuten. Nach Umsetzung der entsprechenden Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III kann die Aminoschutzgruppe zum freien Amin ( $R^1 = \text{Wasserstoff}$ ) gespalten und dann gegebenenfalls in einen anderen Substituenten  $R^1$  umgewandelt werden.

15

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Synthesesequenz) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxy-

20

25

30

carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy-carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), 5 Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc, 10 Fmoc und Aloc, ferner Z und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor 15 chemischen Umsetzungen zu schützen. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-, Aroyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-silylgruppen oder O,O- oder O,S-Acetale. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten 20 chemischen Reaktion oder Synthesesequenz wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Aralkylgruppen wie Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl, Aroylgruppen wie Benzoyl oder p-Nitrobenzoyl, Acylgruppen wie Acetyl oder Pivaloyl, p-Toluolsulfonyl, 25 Alkylgruppen wie Methyl oder tert.-Butyl, aber auch Allyl, Alkylsilylgruppen wie Trimethylsilyl (TMS), Triisopropylsilyl (TIPS), tert.-Butyldimethylsilyl (TBS) oder Triethylsilyl, Trimethylsilylethyl, Aralkylsilylgruppen wie tert.-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), cyclische Acetale wie Isopropyliden-, Cyclopentyliden-, Cyclohexyliden-, Benzyliden-, p-Methoxybenzyliden- oder 30 o,p-Dimethoxybenzylidenacetal, acyclische Acetale wie Tetrahydropyranyl

(Thp), Methoxymethyl (MOM), Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyloxymethyl (BOM) oder Methylthiomethyl (MTM). Besonders bevorzugte Hydroxyschutzgruppen sind Benzyl, Acetyl, tert.-Butyl oder TBS.

5

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York **1991** oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, **1994**). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

Aktivierte Säuren der Formel III sind kommerziell erhältlich oder können leicht analog zu Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind durch Aktivierung der entsprechenden freien Säure der Formel III hergestellt werden.

15

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit einer Verbindung der Formel III ist eine Veresterung. Reaktionsbedingungen einer Veresterung sind dem Fachmann bekannt.

20

Zur Veresterung kann man beispielsweise ein Säurechlorid der Formel III in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen 0° und 100°C, vorzugsweise zwischen 20° und 50°C mit einem Alkohol der Formel II umsetzen.

25

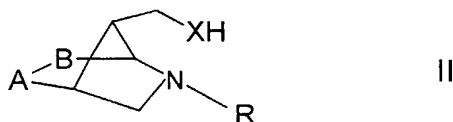
Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder

30

monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methyl-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);

- 5 Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- 10 Die Verbindungen der Formel I mit  $X = O$  und  $R^2 = C(O)-R^4$ , worin  $R^4$  eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch D substituierte Phenylgruppe mit einer freien Aminogruppe bedeutet, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II



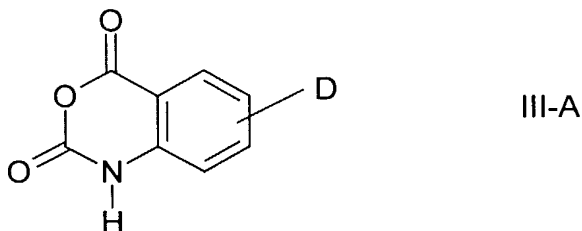
15

worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

X O und

R A, Ar, Arylalkyl, Het,  $C(O)-R^4$ ,  $SO_2-R^4$ ,  $C(S)N(R^4)_2$ ,  $COOR^4$  oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

- 20 mit einer Verbindung der Formel III-A



25

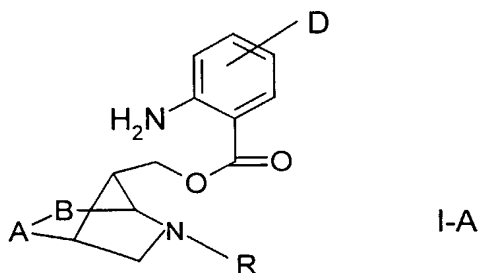
worin

D Hal, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_m A$  bedeutet, wobei  $R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen steht, wie zuvor beschrieben, umsetzt. Bei Veresterung unter den zuvor angegebenen Bedingungen

30

müssen freie Amino- oder Hydroxygruppen während der Reaktion geschützt vorliegen. Nach Veresterung können die Schutzgruppen abgespaltet und der Substituent R gegebenenfalls in einen Rest R<sup>1</sup> umgewandelt werden, wobei R<sup>1</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben kann.

Die Verbindungen der Formel I mit X = O und R<sup>2</sup> = C(O)-R<sup>4</sup>, worin R<sup>4</sup> eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch D substituierte Phenylgruppe mit dem Rest 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl oder 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I, worin X = O, R<sup>2</sup> = C(O)-R<sup>4</sup> und R<sup>4</sup> ein gegebenfalls ein- oder mehrfach durch D substituierte Phenylgruppe mit einer freien Aminogruppe der Formel I-A

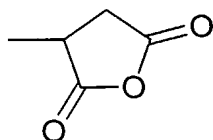


worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

R A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, C(S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>4</sup> oder eine Aminoschutzgruppe,

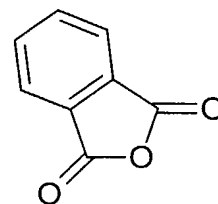
D Hal, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A und

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel VI oder VII



VI

oder



VII

in Gegenwart einer Säure umgesetzt, unter Bedingungen, die für die Acylierung von Aminen bekannt ist.

Die Reaktionstemperatur liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa 30° und 150°, bevorzugt zwischen 60° und 100°.

- 5 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

- 10 Die Verbindungen der Formel I mit  $X = NR^3$ ,  $R^3$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  $R^2 = SO_2-R^5$  können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin  $X = NR^3$  bedeutet, mit Verbindungen der Formel IV umsetzt. Vorzugsweise findet die Reaktion in Gegenwart einer Base statt. Die Reaktionsbedingungen dieser Sulfonierung sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise nach P. Pinho et al., Chem. Commun. 1999, 7, 597-598.

- 15 Verbindungen der Formel IV sind kommerziell erhältlich oder können leicht analog zu Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt werden.

- 20 Die Verbindungen der Formel I mit  $X = NR^3$  oder O,  $R^3$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  $R^2 = C(S)N(R^5)_2$  können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin  $X = NR^3$  oder O bedeutet, mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Vorzugsweise findet die Reaktion in Gegenwart einer Base statt. Die
- 25 Reaktionsbedingungen dieser Umsetzung sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise nach F. Fueloep et al, Chem. Ber. 1990, 123, 803-809.

- Verbindungen der Formel V sind kommerziell erhältlich oder können leicht analog zu Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt
- 30 werden.

In den angegebenen Reaktionen, die in Gegenwart einer Base stattfinden, können als Base beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat oder ein anderes Salz einer schwachen Säure  
5 der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder eine organische Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin, Chinolin, 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) verwendet werden. Insbesondere sind auch Basen geeignet, die an  
10 einem polymeren Träger gebunden vorliegen, beispielsweise Tris-(2-aminoethyl)-amine Polystyrene (NovaBiochem, Art.-Nr. 01-64-0170).

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich  
15 Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische,  
20 aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan-  
25 oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.



Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Amin

5

10

15

20

25

30

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittelwirkstoffe als nikotinische Acetylcholinrezeptor Liganden zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate. Hierbei können die Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische

- oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (beispielsweise Tae-rin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 100 mg, insbesondere zwischen 10 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und 1 mg/kg Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom

Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die orale Anwendung ist bevorzugt.

5

Die oben dargelegten Verbindungen der Formel I werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer Dysfunktion oder Degeneration nikotinischer Acetylcholinrezeptoren beruhen.

10

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

15

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

20

25

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die

30

bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

- 5 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, 10 trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

Massenspektrometrie (MS): ESI (Elektrospray-Ionisation) (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 1:

- Zu einer Lösung von 0,1 mmol (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol in 1 ml Tetrahydrofuran (THF) werden 0,2 mmol Triethylamin und 0,11 mmol Benzoylchlorid zugegeben und 18 Stunden bei 20 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet.

Man erhält Benzoessäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 322.

- 25 Durch Umsetzung der freien Base mit 0,5M HCl-Lösung in Isopropanol erhält man Benzoessäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

Beispiel 2:

- 30 Analog zu Beispiel 1 erhält man aus der Umsetzung von (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol mit

#### 4-Methoxy-benzoesäurechlorid

4-Methoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 352;

durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

5 4-Methoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid,

#### Cyclopropancarbonsäurechlorid

10 Cyclopropancarbonsäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 286;

durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

Cyclopropancarbonsäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

15

#### Beispiel 3:

Zu einer Lösung von 43,4 mg (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol in 1 ml Dimethylformamid (DMF) werden 0,2 mmol

20 Triethylamin und 48,4 mg 6-Brom-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion zugegeben und 19 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet.

Man erhält 2-Amino-5-bromo-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 416;

durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

25 2-Amino-5-bromo-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

#### Beispiel 4:

30 Analog zu Beispiel 3 erhält man aus der Umsetzung von (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol mit

- 6,7-Dimethoxy-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion  
2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 397;  
5 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid;
- 10 6-Fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion  
2-Amino-5-fluor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 355;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-Amino-5-fluor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid;  
15
- 20 7-Chlor-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion  
2-Amino-4-chlor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 372;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-Amino-4-chlor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid;
- 25 8-Methyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion  
2-Amino-3-methyl-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 351;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-Amino-3-methyl-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid;  
30

6-Nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

2-Amino-5-nitro-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 382;

5 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

2-Amino-5-nitro-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

1H-Benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

10 2-Amino-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester; ESI 337;

durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

2-Amino-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

15

Beispiel 5:

Zu einer Lösung von 0,173 mmol 2-Amino-5-bromo-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester, erhalten nach Beispiel 3, in 1 ml Essigsäure werden 0,190 mmol 3-Methyl-dihydro-furan-2,5-dion zugegeben und bei 80°C 12 Stunden erhitzt. Es wird wie üblich aufgearbeitet.

20

Man erhält 5-Brom-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 512;

durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

25

5-Brom-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

Beispiel 6:

Analog zu Beispiel 5 erhält man aus der Umsetzung von 3-Methyl-dihydro-furan-2,5-dion mit

30

- 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
4,5-Dimethoxy-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 494;  
5 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
4,5-Dimethoxy-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;
- 10 2-Amino-5-fluor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
5-Fluor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 452;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
15 5-Fluor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;
- 20 2-Amino-4-chlor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
4-Chlor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 468;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
4-Chlor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;  
25
- 2-Amino-3-methyl-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
3-Methyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 448;  
30 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man



3-Methyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

5                   2-Amino-5-nitro-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
2-(3'-Methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-5-nitro-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 479;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
10                   2-(3'-Methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-5-nitro-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

                  2-Amino-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
2-(3'-Methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 434.;  
15                   durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-(3'-Methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

20                   Beispiel 7:  
Analog zu Beispiel 5 erhält man aus der Umsetzung von Isobenzofuran-1,3-dion mit

25                   2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester  
2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 528;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
30                   2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

2-Amino-5-fluor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester

5 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-fluoro-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 486;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-fluoro-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

10 2-Amino-4-chlor-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester

4-Chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 502;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
15 4-Chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

2-Amino-3-methyl-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester

20 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-methyl-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 482;  
durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man  
2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-methyl-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid;

25

2-Amino-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester

2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester; ESI 468;  
30 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man

2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

Beispiel 8:

- 5 Analog zu Beispiel 3 erhält man aus der Umsetzung von (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methylamin mit
- 6-Brom-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion
- 2-Amino-N-(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)-5-bromo-benzamid; ESI 415;
- 10 durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man
- 2-Amino-N-(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)-5-bromo-benzamid Hydrochlorid.

Beispiel 9:

- 15 Analog zu Beispiel 1 erhält man aus der Umsetzung von (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methylamin mit
- Acetylchlorid
- N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-acetamid; ESI 259;
- durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man
- 20 N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-acetamid Hydrochlorid.

Beispiel 10:

- Zu einer Lösung von 0,18 mmol Benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester, erhalten aus Beispiel 1, in 2 ml
- 25 Methanol werden 5 mg Pd/C, 10% zugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält Benzoesäure(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester; ESI 232. Durch Salzfällung mit 0,5M
- 30 HCl-Lösung erhält man Benzoesäure(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

Zu einer Lösung von 0,07 mmol Benzoessäure(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester in 1 ml Chloroform werden 0,105 mmol Formaldehyd (37% in Wasser) und 0,210 mmol Ameisensäure zugefügt und 12 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält Benzoessäure(2-methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester; ESI 246. Durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man Benzoessäure(2-methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester Hydrochlorid.

10 Beispiel 11:

Aus der Umsetzung von (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol mit Natriumhydrid und Methyljodid erhält man 2-Benzyl-7-methoxymethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan; ESI 232. Durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man 2-Benzyl-7-methoxymethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan Hydrochlorid.

Beispiel 12:

Zu einer Lösung von 0,05 mmol (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methylamin in 1 ml absolutem DMF werden 54,3 mg DIEA-Harz (DIEA = N,N-Diisopropylaminomethylpolystyren) (Argonaut Tech, Art. Nr. 800279) und 0,06 mmol Phenylmethansulfonylchlorid zugefügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 81 mg Tris-(2-aminoethyl)-amine Polystyrene (NovaBiochem, Art.Nr. 01-64-0170) zugefügt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl))-1-phenyl-methanesulfonamid; ESI 372. Durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl))-1-phenyl-methanesulfonamid Hydrochlorid.

30 Beispiel 13:

Zu einer Lösung von 0,1 mmol (2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)methanol in 2 ml Tetrahydrofuran (THF) werden 0,110 mmol Isothiocyanatomethyl-benzen bei Raumtemperatur zugegeben. Es wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 0,30 mmol Tris-(2-aminoethyl)-amine Polystyrene (NovaBiochem, Art.Nr. 01-64-0170) und 0,30 mmol Methylisocyanate Polystyrene (NovaBiochem, Art. Nr. 01-64-0169) zugefügt und 12 Stunden bei 50°C gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält O-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)-N-benzyl-thiocarbamat; ESI 368. Durch Salzfällung mit 0,5M HCl-Lösung erhält man erhält O-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)-N-benzyl-thiocarbamat Hydrochlorid.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### 15 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 20 5 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt 25 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt 30

auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

- 5 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

- 10 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

- 15 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

- 20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

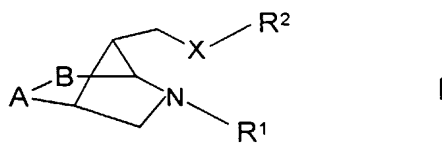
**Beispiel H: Ampullen**

- 25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



I

worin

- A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,
- X O,  $\text{NR}^3$  oder S,
- 10  $\text{R}^1$  Wasserstoff, A, Ar, Arylalkyl, Het,  $\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}^4$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $\text{COOR}^4$ ,
- $\text{R}^2$  A, Ar, Arylalkyl, Het,  $\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}^5$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$  oder  $\text{COOR}^4$ ,
- 15  $\text{R}^3$  bis  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, A, Cycloalkyl, Ar oder Arylalkyl,
- $\text{R}^6$  Wasserstoff oder A,
- A lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen,
- Ar unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,
- 20  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$  oder Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Arylalkyl Arylalkyl mit 7-14 C-Atomen,
- Cycloalkyl Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- 25 Het einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{-Ar}$ ,
- 30  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^6$ ,

CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>  
oder S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein  
kann,

Het<sup>1</sup> 3-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl oder 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-  
isoindol-2-yl,

m 1 oder 2,

o 0, 1, 2, 3 oder 4

bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin A-B eine  
Einfachbindung bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin X O oder NH  
bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 3, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, A, oder Arylalkyl bedeutet.

5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 4, worin R<sup>2</sup> A, C(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> bedeutet.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 5, worin R<sup>4</sup> A, Ar oder Cycloalkyl bedeutet.

7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 6, worin R<sup>5</sup> Arylalkyl bedeutet.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1

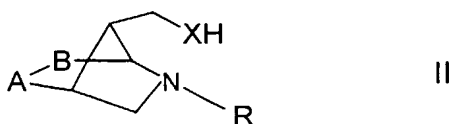


- a) 2-Amino-5-bromo-benzoesäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester,
- b) 2-Benzyl-7-methoxymethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan,
- c) Cyclopropancarbonsäure(2'-benzyl-2'-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7'-yl-methyl)ester,
- d) 5-Bromo-2-(3'-methyl-2',5'-dioxo-pyrrolidin-1'-yl)-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester,
- e) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure(2''-benzyl-2''-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7''-yl-methyl)ester,
- f) Benzoessäure(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester,
- g) N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-acetamid,
- h) N-(2-Benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-phenyl-methansulfonamid,
- i) Benzoessäure(2-methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)ester oder
- j) O-(2-benzyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl-methyl)-N-benzyl-thiocarbamat

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel II



worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

X O und

R A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, C(S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>4</sup> oder  
eine Aminoschutzgruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel III



5 worin

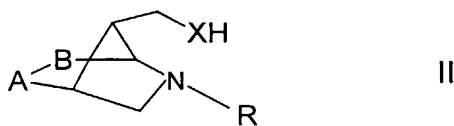
R<sup>4</sup> eine in Anspruch 1 oder 6 angegebene Bedeutung hat, wobei freie  
Amino- oder Hydroxygruppen während der Reaktion geschützt vorliegen  
und nach Veresterung die Schutzgruppen abgespalten werden und

10 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet

umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest R<sup>1</sup> umwandelt,  
wobei R<sup>1</sup> eine in Anspruch 1 oder 4 angegebene Bedeutung hat,  
oder

b) eine Verbindung der Formel II

15



worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,

X NR<sup>3</sup>,

20

R<sup>3</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

R A, Ar, Arylalkyl, Het, C(O)-R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, C(S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>4</sup> oder  
eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel IV



25

worin R<sup>5</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

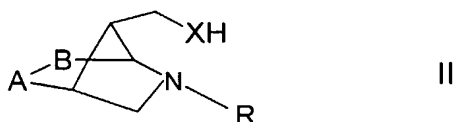
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet

umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest R<sup>1</sup> umwandelt,  
wobei R<sup>1</sup> eine in Anspruch 1 oder 7 angegebene Bedeutung hat,

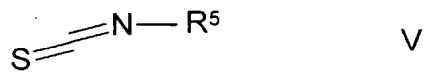
30

oder

c) eine Verbindung der Formel II



- 5 worin A-B eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet,  
 X O oder  $\text{NR}^3$ ,  
 $\text{R}^3$  eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  
 R A, Ar, Arylalkyl, Het,  $\text{C}(\text{O})\text{-R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}^4$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{COOR}^4$  oder  
 eine Aminoschutzgruppe bedeutet,  
 10 mit einer Verbindung der Formel V



- worin  $\text{R}^5$  eine in Anspruch 1 oder 7 angegebene Bedeutung hat  
 umsetzt und den Rest R gegebenenfalls in einen Rest  $\text{R}^1$  umwandelt,  
 15 wobei  $\text{R}^1$  eine in Anspruch 1 oder 4 angegebene Bedeutung hat,  
 oder  
 d) gegebenenfalls einen der Reste R,  $\text{R}^1$  und/oder einen  
 Substituenten der Arylgruppe in einen anderen Rest R,  $\text{R}^1$  und/oder  
 einen Substituenten der Arylgruppe umwandelt, indem man  
 20 beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet  
 und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt und/oder  
 eine Benzylgruppe hydriert  
 und/oder  
 eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in  
 25 eines ihrer Salze umwandelt.

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche  
 1 bis 8, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als  
 Arzneimittelwirkstoffe.

11. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Ligand des nikotinischen Acetylcholinrezeptors.
- 5 12. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.
- 10 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression,
- 25 Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen bei Nikotinabhängigkeit,

Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

5

10

15

20

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02729

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/52 A61K31/403 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 05172 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2 April 1992 (1992-04-02) page 1 -page 4; claim 1; examples 10,16 ---	1-4,6,7, 9-13
A	WO 00 23424 A (HODGSON DAVID MICHAEL ;ISIS INNOVATION (GB); MAXWELL CHRISTOPHER R) 27 April 2000 (2000-04-27) page 1, line 15 -page 2, line 9 page 3, line 8 -page 3, line 18; claim 1 ---	1-15
A	EP 0 978 280 A (SUMITOMO PHARMA) 9 February 2000 (2000-02-09) page 2, line 35 -page 3, line 9; claim 1 --- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2002

Date of mailing of the international search report

17/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usuelli, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHOI K I ET AL: "Binding affinities of 3-(3-phenylisoxazol-5-yl)methylidene-1-aza bicy cles to acetylcholine receptors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 19, 4 October 1999 (1999-10-04), pages 2795-2800, XP004179165 ISSN: 0960-894X the whole document ---	1-15
E	WO 02 22578 A (MERCK PATENT GMBH ;SCHIEMANN KAI (DE); LEIBROCK JOACHIM (DE)) 21 March 2002 (2002-03-21) , sentence 17 -page 2, line 20; claim 1; examples 2.1,4,5 -----	1-15

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02729

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9205172	A	02-04-1992	CA 2068527 A1	14-03-1992
			WO 9205172 A2	02-04-1992
			EP 0510129 A1	28-10-1992
			FI 922143 A	12-05-1992
			IE 913210 A1	25-02-1992
			JP 7119213 B	20-12-1995
			JP 5501887 T	08-04-1993
			PT 98929 A ,B	31-07-1992
			US 5397800 A	14-03-1995
WO 0023424	A	27-04-2000	EP 1123277 A1	16-08-2001
			WO 0023424 A1	27-04-2000
EP 0978280	A	09-02-2000	EP 0978280 A1	09-02-2000
			WO 9848801 A1	05-11-1998
WO 0222578	A	21-03-2002	DE 10044905 A1	21-03-2002
			WO 0222578 A1	21-03-2002



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07D209/52 A61K31/403 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 05172 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2. April 1992 (1992-04-02) Seite 1 -Seite 4; Anspruch 1; Beispiele 10,16 ---	1-4,6,7, 9-13
A	WO 00 23424 A (HODGSON DAVID MICHAEL ;ISIS INNOVATION (GB); MAXWELL CHRISTOPHER R) 27. April 2000 (2000-04-27) Seite 1, Zeile 15 -Seite 2, Zeile 9 Seite 3, Zeile 8 -Seite 3, Zeile 18; Anspruch 1 ---	1-15
A	EP 0 978 280 A (SUMITOMO PHARMA) 9. Februar 2000 (2000-02-09) Seite 2, Zeile 35 -Seite 3, Zeile 9; Anspruch 1 --- -/--	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Mai 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Usuelli, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>CHOI K I ET AL: "Binding affinities of 3-(3-phenylisoxazol-5-yl)methylidene-1-azabicycles to acetylcholine receptors" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 9, Nr. 19, 4. Oktober 1999 (1999-10-04), Seiten 2795-2800, XP004179165 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument</p> <p>----</p>	1-15
E	<p>WO 02 22578 A (MERCK PATENT GMBH; SCHIEMANN KAI (DE); LEIBROCK JOACHIM (DE)) 21. März 2002 (2002-03-21), Satz 17 -Seite 2, Zeile 20; Anspruch 1; Beispiele 2.1,4,5</p> <p>-----</p>	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9205172 A	02-04-1992	CA 2068527 A1	14-03-1992
		WO 9205172 A2	02-04-1992
		EP 0510129 A1	28-10-1992
		FI 922143 A	12-05-1992
		IE 913210 A1	25-02-1992
		JP 7119213 B	20-12-1995
		JP 5501887 T	08-04-1993
		PT 98929 A , B	31-07-1992
		US 5397800 A	14-03-1995
WO 0023424 A	27-04-2000	EP 1123277 A1	16-08-2001
		WO 0023424 A1	27-04-2000
EP 0978280 A	09-02-2000	EP 0978280 A1	09-02-2000
		WO 9848801 A1	05-11-1998
WO 0222578 A	21-03-2002	DE 10044905 A1	21-03-2002
		WO 0222578 A1	21-03-2002